

A fluoros kétfázisú kémia az elmúlt másfél évtizedben jelentősen hozzájárult a szerves szintézisek eszköztárának kibővítéséhez. Számos ismert preparatív módszer került átdolgozásra, amely felhasználta a fluoros kétfázisú rendszerekben rejlő elválasztási lehetőségeket. Az általunk végzett és publikált kutatómunkánk során az elmúlt években ezeket a módszereket fejlesztettük tovább.

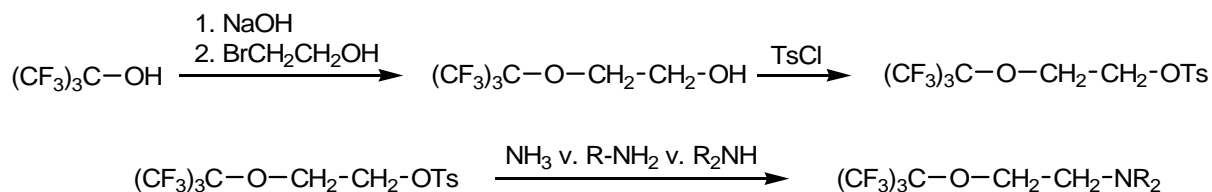
Ezen a helyen is megjegyzendő, hogy a zárójelentésben ismertetett eredmények eltérnek a kutatási tervben megfogalmazott céloktól. Kutatómunkánk első részében a munkatervnek megfelelően optikailag aktív foszfortartalmú fluorofil vegyületek előállítására törekedtünk, amelyek felhasználhatóságát vizsgáltuk volna katalitikus reakciókban. Tiszta állapotban nem sikerült ilyen típusú vegyületeket előállítanunk, csak keveréktermék formájában, viszont az elválasztásra irányuló munkánk nem járt sikerrel. Valószínűsíthető, hogy a perfluoralkil oldalláncok oxigénmegkötő képessége miatt mutattunk ki minden esetben oxidált melléktermékeket. Hangsúlyozni kívánom, hogy ezen vegyületek preparatív méretben, tiszta állapotban történő szintézisére törekedtünk, mivel ez nem sikerült, így ebből a témakörből nem jutottunk publikálható eredményhez. Ezekkel a kísérletekkel párhuzamosan azonban –a korábban elkezdett munkánk folytatásaként– új típusú fluororganikus reagensek előállítására, fizikai tulajdonságaik (oldhatóság, fluorofilitás) meghatározására, valamint új szintetikus módszerek kidolgozására irányuló kutatómunkánkat is folytattuk, amiből az elmúlt évek tudományos eredményei származnak.

Elért eredményeink többre tevék: (1) új eljárásokat dolgoztunk ki olyan szerkezetű reagensek előállítására, amelyek reaktív funkciós csoporttal és fluoros oldallánccal rendelkeznek (fluorofilek). Ennek során aminok, éterek, alkoholok, halogénszármazékok és alkének, valamint a hozzájuk vezető intermedierek előállítását valósítottuk meg; (2) új típusú fluorofil oldalláncok beépítését dolgoztuk ki, amelyek helyettesíthetik a korábban használt nem elágazó perfluoralkán szerkezeti részletet; (3) hatékony eljárásokat dolgoztunk ki fluoros alapanyagok nagy tételben történő (50-500 g) egyszerű előállítására.

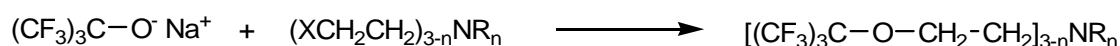
Az alábbiakban publikációkban megjelent eredményeink vázlatos összefoglalását ismertetem:

Korábbi kísérleteinkből kiderült, hogy a fluorofilitást biztosító nem elágazó perfluoralkil oldallánc (pl. $n\text{-C}_6\text{F}_{13}$, $n\text{-C}_8\text{F}_{17}$) jól helyettesíthető a CF_3 csoportokban gazdag rövidebb szubsztituensekkel, mint például a perfluor-terc-butyl $[\text{C}(\text{CF}_3)_3]$ csoport. Ennek kapcsán kidolgoztuk olyan aminok előállítását, amelyek fluorofilitását a $(\text{CF}_3)_3\text{C-OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ szerkezeti részlet biztosítja. Erre az ad lehetőséget, hogy a kereskedelembe beszerezhető

perfluor-terc-butil-alkohol egyszerűen perfluor-terc-butil-etil-toziláttá alakítható, ami az ammóniát és a különböző aminokat alkilezi.

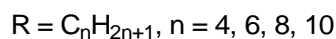
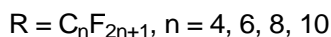
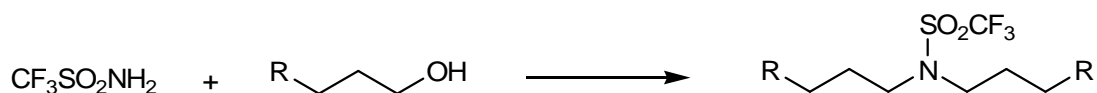


Hat új, különböző rendűségű amint állítottunk elő preparatív méretekben közepes kitermeléssel (20-69%). A hozam javítása céljából alternatív reakcióutat is kidolgoztunk. A perfluor-terc-butil-alkohol nátriumsója a megfelelő β -szubsztituált etil-amin származékokkal is a tervezett modellvegyületet adja.

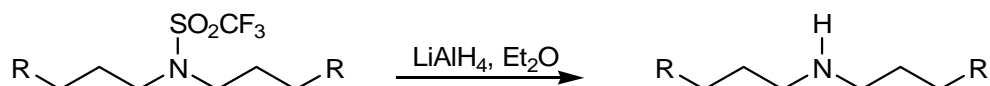


Meghatároztuk a bemutatott aminok fluorofilias értékét (f ; korábban publikált definíció szerint $f = \ln P$; P = megoszlási hányados perfluor(metilciklohexán)/toluol oldószerkelegyen) és összehasonlítottuk a már korábban előállított hasonló szerkezetű normál láncú vegyületekkel. Megjegyzendő, hogy az éter típusú $(\text{CF}_3)_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ szerkezeti részlet nagyfokú stabilitással rendelkezik, több órán át 100 °C-os tömény kénsavval kezelve sem szenved bomlást (D. Szabó, J. Mohl, A.-M. Bálint, A. Bodor and J. Rábai, Novel generation ponytails in fluorine chemistry: syntheses of primary, secondary and tertiary (nonafluoro-tert-butyl)oxyethyl amines. J. Fluor. Chem., 2006, 127, 1496-1504).

Az előbb bemutatott kutatásnak egyik folytatásaként új eljárást dolgoztunk ki szimmetrikus szerkezetű szekunder aminok előállítására. Az eljárás lényege, hogy a trifluormetán-szulfonamid savas karakterénél fogva alkoholokkal Mitsunobu-reakcióba ($\text{NuH} + \text{ROH} + \text{Ph}_3\text{P} + i\text{-PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Pr} \rightarrow \text{NuR} + \text{Ph}_3\text{P}=\text{O} + i\text{-PrO}_2\text{CNHNHCO}_2\text{Pr}$) vihető dialkilezett szulfonamid képződése közben. Modellvegyületként perfluoralkil-propil-alkoholokat ($\text{C}_n\text{F}_{2n+1}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $n = 4, 6, 8, 10$) és az ezeknek megfelelő normál szénhidrogénláncú alkoholokat ($\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $n = 4, 6, 8, 10$) alkalmaztuk. Megjegyzendő, hogy a kísérleti tapasztalatok szerint a perfluoralkil lánc és a funkciós csoport közé szükséges egy legalább 3 metilén-csoportból álló „távtartó” beépítése, ami a fluoros rész elektronegatív hatását kiküszöböli. Ez indokolja a propil szerkezeti részlet jelenlétét.

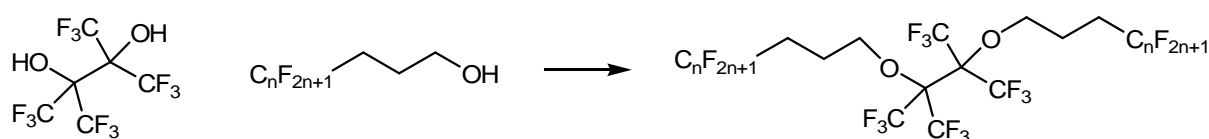
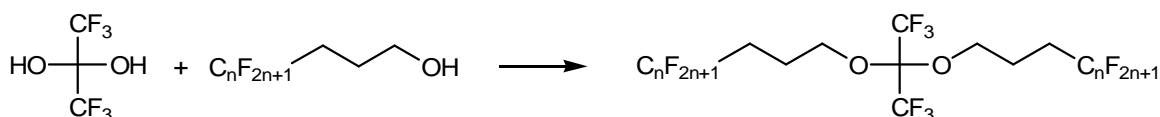
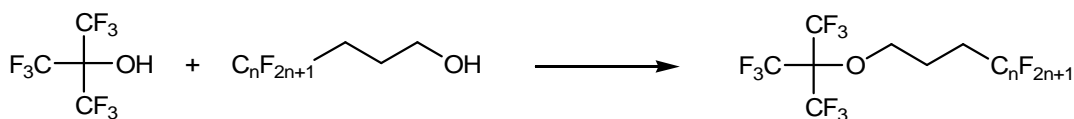
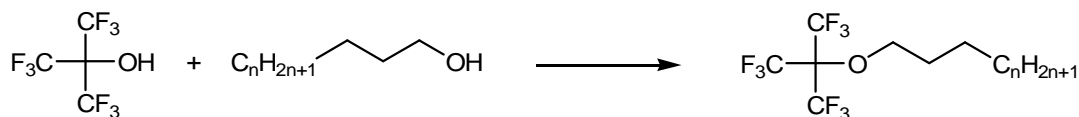


Az így képződött dialkil-szulfonamidok lítium-alumínium-hidriddel szekunder aminokká redukálhatók.



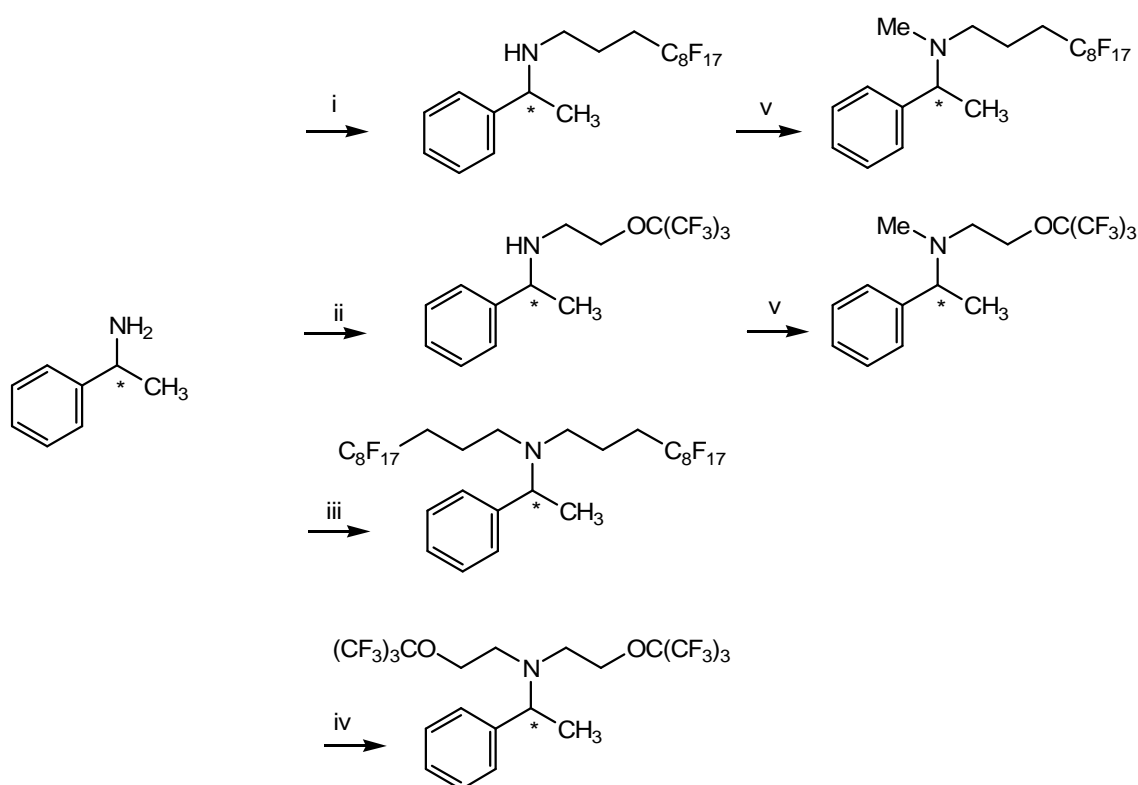
Kidolgoztuk a reakció optimális kísérleti körülményeit, beleértve a termék tiszta állapotban történő elkülönítését a Mitsunobu-reakció melléktermékeitől. Meghatároztuk a fluoros szulfonamidok és aminok számszerű fluorofilítási értékét. (A.-M.Bálint, A. Bodor, Á. Gömör, K. Vékey, D. Szabó and J. Rábai, Mitsunobu synthesis of symmetrical alkyl and polyfluoroalkyl secondary amines. J. Fluor. Chem., 2005, 126, 1524-1530).

A Mitsunobu-reakció alkalmazásával számos új szerkezetű fluorofil étert és ketált is előállítottunk. A perfluor-*tert*-butil-alkohol, hexafluoraceton-hidrát és perfluorpinakol a Mitsunobu-reakcióban pronukleofilekként (NuH) viselkednek és a partner alifás ($\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) vagy fluoros ($\text{C}_n\text{F}_{2n+1}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) alkoholok kapcsolása jó termeléssel vezetett a megfelelő homológ lipofil, illetve fluorofil származékok képződéséhez.



A reakcióelegyek feldolgozása során csak egyszerű fázisválasztásokat alkalmaztunk, melyek az ún. "ideális tisztítás" hatékony módszerei közé tartoznak. A fluoros folyadék - szerves folyadék extrakció, a fluoros szilárd anyag - szerves folyadékszűrés és a vízgőzdesztilláció a termék és a többi reakciókomponens igen egyszerű elkülönítését tette lehetővé. Ennek azért van jelentősége, mert a legtöbb esetben a Mitsunobu-reakció főtermékét csak kromatográfiai módszerrel lehet a melléktermékektől hatékonyan elválasztani, ami a méretnövelést korlátozottá teszi. Meghatároztuk a kapott termékek fluorofilitását. Megfigyeltük, hogy a kapott termékek nagy molekulásúlyuk ellenére is illékonyak. Ez újabb példa arra, hogy a CF_3 -csoportok a leghatékonyabb szerkezeti elemek a "fluorosság" ("fluorousness") növelése szempontjából. (D. Szabó, A.-M. Bonto, I. Kövesdi, Á. Gömör, and J. Rábai, Synthesis of novel lipophilic and/or fluorophilic ethers of perfluoro-tert-butyl-alcohol, perfluoropinacolyl and hexafluoroacetone hydrate via a Mitsunobu reaction: typical cases of ideal product separation. J. Fluor. Chem., 2005, 126, 641-652).

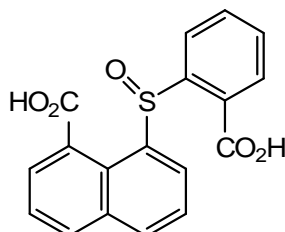
Optikailag aktív fenil-etil-aminból kiindulva alkilezési reakciókkal optikailag aktív fluoros aminok előállítását valósítottuk meg.



(i) $\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_3\text{I}$, K_2CO_3 , CH_3CN , 80°C ; (ii) $(\text{CF}_3)_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{OTs}$, K_2CO_3 , CH_3CN , 90°C ; (iii) 1: $\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$ 2: $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; (iv) $(\text{CF}_3)_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$, K_2CO_3 , CH_3CN , 90°C ; (v) $\text{CH}_2\text{O}-\text{HCOOH}$, 90°C .

A szabad bázisokból előállítottuk a megfelelő hidroklorid-sókat is. A bemutatott vegyületek szerkezetét igazoltuk, meghatároztuk 10 különböző oldószerben (benzotrifluorid,

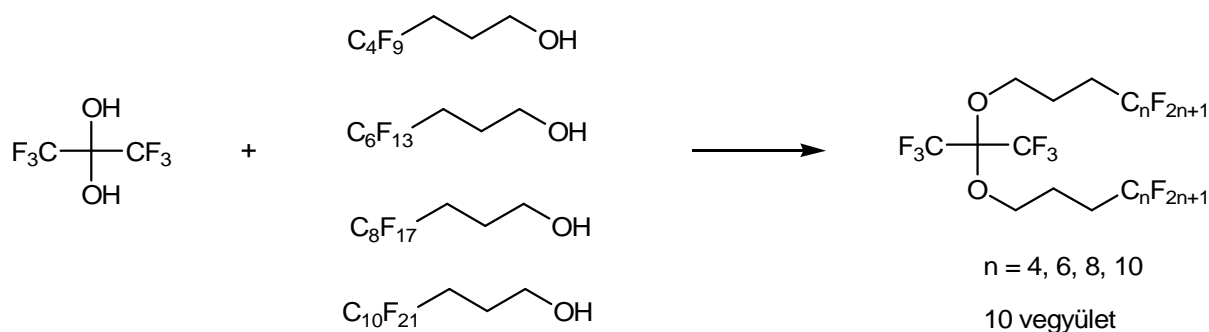
perfluor-metilciklohexán, hexán, tetrahidrofurán, aceton, metanol, diklórmétán, kloroform, éter, acetonitril) mért oldhatóságukat egy háromfokozatú skálán, valamint megmértük fluorofilítási értékeiket. A fenti vegyületeket racém szerves savak rezolválására próbáltuk alkalmazni. Azt találtuk, hogy az egyik vegyület ($\text{PhCH}(\text{CH}_3)(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{F}_{17})$) alkalmas egy racém dikarbonsav-szulfoxid [(2-karboxi-fenil)-(8-karboxi-1-naftil)-szulfoxid] félekvivalens módszerrel történő rezolválására vizes oldatban 100 °C hőmérsékleten.



A vizes oldatból az egyik enantiomer diasztereomer sója kiválik, míg a másik nátriumsó alakjában az oldatban marad. A két enantiomer a szokásos módszerekkel izolálható, a kapott enantiomer felesleg 68, illetve 51 %.

A bemutatott modellvegyületek cirkuláris dikroizmus spektrumát különböző oldószerekben felvettük (etanol, trifluoretanol, hexafluorpropán-2-ol) és részletesen vizsgáltuk kiroptikai sajátságait (D. Szabó, A. Nemes, I. Kövesdi, V. Farkas, M. Hollósi, J. Rábai, Synthesis and Characterization of Fluorous (*S*)- and (*R*)-1-Phenylethyl Amines that Effect Heat Facilitated Resolution of (\pm)-2-(8-Carboxy-1-naphthylsulfinyl)benzoic Acid via Diastereomeric Salt Formation and Study of Their Circular Dichroism. J. Fluor. Chem., 2006, 127, 1405-1414.

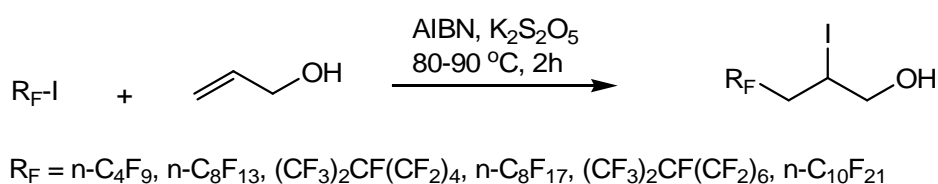
Hexafluoracetón-hidrátot $\{\text{HO}-\text{C}(\text{CF}_3)_2-\text{OH}\}$ a Mitsunobu-reakció kísérleti körülményei között reagáltattunk négy perfluoralkil-propanol $\{\text{C}_n\text{F}_{2n+1}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $n = 4, 6, 8, 10\}$ keverékével mindegyikből egy ekvivalens mennyiséget alkalmazva. Így a lehetséges 10 féle éter típusú vegyület keverékéhez jutottunk.



A keverék gázkromatográfiás analízise során azonosítottuk az egyes komponensek elúciós sorrendjét, majd ennek ismeretében meghatároztuk a keverék két oldószerben (perfluor-metilciklohexán)/toluol) mért kromatogramjából az egyes komponensek fluorofilitás értékét (J. Rábai, A.-M. Bonto, Cs. Szíjjártó, D. Szabó, Mixture Synthesis of Fluorous Ketals: Mitsunobu Reaction of Homologous 3-Perfluoroalkyl-propanols with Hexafluoroacetone Sesquihydrate and Collective Determination of Fluorophilicity Values. QSAR & Combinatorial Science, 2006, 761-765).

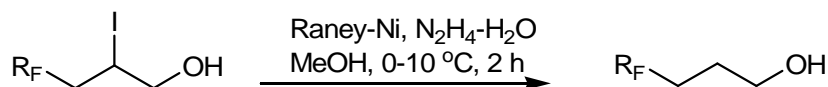
A különböző konstitúciójú fluoros oldalláncokkal (n-perfluoralkil, illetve CF₃-csoportokban gazdag elágazó láncokkal) fluorossá alakított vegyületek makroszkópikus tulajdonságait hasonlítottuk össze (fluoros magoszlási hányados, fluorofilitás, olvadáspont, oldhatóság, illékonyosság). Megvizsgáltuk, hogy a fluoros jelleg, illetve a fluoros oldallánc szerkezete milyen hatással van a modellvegyületek egyes fizikai tulajdonságaira. Vizsgáltuk a fluortartalom és a fluorofil oldallánc szerkezetének hatását a fluorofilitásra és a halmazállapotra (Rábai J., Szabó D., Nemes A. and Kövesdi I., Control of Macroscopic Properties by Molecular Structure Design for Ideal Product Separations, Advanced Inorganic Fluorides, 2006, 245-249).

A fluoros kémia egyik legnagyobb mennyiségben használt alapanyagai a fluorofil oldallánccal rendelkező alkoholok. Hatékony eljárást dolgoztunk ki 3-perfluoralkil-propanolok előállítására. A módszer lényege a korábban ismert és alkalmazott eljárás alapján. A kereskedelmi forgalomban beszerezhető perfluoralkil-jodidok gyökös reakcióban az allil-alkoholra addicionálódnak gyök iniciátor (pl. azobisz-izobutironitril, AIBN) jelenlétében, melynek eredménye a 2-jód-3-perfluoralkil-propanol.



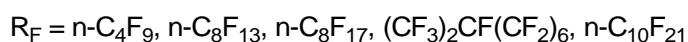
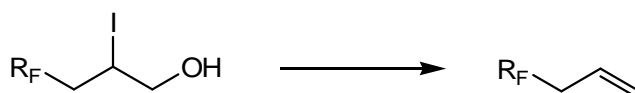
Az ismert módszerek hosszú reakcióidőt és nagyon gondosan betartott reakcióhőmérsékletet igényeltek a gyökinitiator optimális hatása miatt. Az általunk átdolgozott módszerrel (az AIBN a becsepegő allil-alkoholban van oldva) vizes közegben gyorsan és jól követhetően lejátsszódik a reakció kiváló kitermeléssel (83-98%). Ezt követően új eljárást dolgoztunk ki a jódhidrin típusú vegyület redukatív dehalogénezésére. Redukálószerként hidrazin-hidrárt és

Raney-nikkelt használtunk. Ilyen körülmények között 65-95%-os hozammal jutottunk a kívánt alkoholokhoz.



A rövidebb fluoros láncot ($n < 8$) tartalmazó perfluoralkilpropanolok alkalmazására a toxikus perfluoroktánsav által okozott környezeti problémák miatt nagyobb igény merült fel az utóbbi években, ugyanis a hosszabb szénláncú fluoros reagensek oxidatív lebomlása során bioakkumulatív $\text{C}_7\text{F}_{15}\text{COOH}$ képződhet. Megjegyzendő, hogy a bemutatott eljárások több száz grammos tételben lettek optimalizálva (J. Rábai, Cs. Szíjjártó, P. Ivanko, D. Szabó, 3-(Perfluoroalkyl)propanols: Valuable Building Blocks for Fluorous Chemistry, Synthesis, 2007, 16, 2581-2584).

Egy másik célunk a bemutatott jódhidrin továbbalakítására a láncvégi olefinkötés kiépítése. Ezzel ugyancsak jól használható reagenshez juthatunk. Két korábban ismert módszert alkalmaztunk, melyeket sikerült továbbfejlesztenünk. Az általunk használt eljárásban a feldolgozás során un. oldószergőz-desztillációt használtunk. A víznél magasabb forráspontú és a fluoros komponensekkel azok forráspontjához közeli hőmérsékleten sem elegyedő oldószerek alkalmazásával a vízgőzdesztillációhoz hasonlóan az oldószer (például piridin vagy etilénlikol) a vízgőz szerepét veszi át. Ilyen körülmények között a szedőlombikban két folyékony fázisra szételegyedő elegy gyűlik össze. Ezt a módszert sikeresen alkalmaztuk a perfluoralkil-propén homológok szilárd-folyadék heterogén reakcióelegyekből történő egyszerű kinyerésére.



1. módszer: (i) foszfor-jód, hevítés; (ii) piridin-desztilláció

2. módszer: (i) SnCl_2 , POCl_3 , piridin-desztilláció

(Cs. Szíjjártó, P. Ivanko, F. Takács, D. Szabó, J. Rábai, Syntheses of fluorous propenes from 3-perfluoroalkyl-2-iodo-1-propanols, J. Fluor. Chem., 2007, közlésre elfogadva).